

THERAPEUTIC AGENT FOR OSTEOPOROSIS AND OPSTEOGENETIC PROMOTER

Patent number: JP7215878
Publication date: 1995-08-15
Inventor: IWAI KAZUYOSHI; ARITA HITOSHI; KAKUSHI HISATO;
TOUGANE MASAHIRO
Applicant: SHIONOGI & CO
Classification:
- international: A61K31/565; A61K31/58; C07J71/00
- european:
Application number: JP19940031798 19940202
Priority number(s): JP19940031798 19940202; WO1995JP00425 19950315

Abstract not available for JP7215878

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

See p. 2 of specification

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-215878

(43) 公開日 平成7年(1995)8月15日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/565	A B J			
31/58				
C 0 7 J 71/00		9051-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2 F D (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平6-31798

(22) 出願日 平成6年(1994)2月2日

(71) 出願人 000001926

塩野義製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

(72) 発明者 岩井 一義

京都市左京区吉田中阿達町40

(72) 発明者 有田 斉

兵庫県川西市水明台1丁目5-4

(72) 発明者 嘉久志 壽人

兵庫県尼崎市東園田町5丁目83番13号

(72) 発明者 頭金 正博

兵庫県神戸市北区日の峰3丁目26番16号

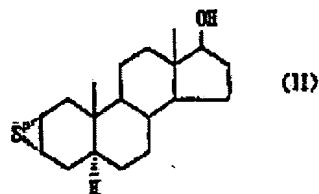
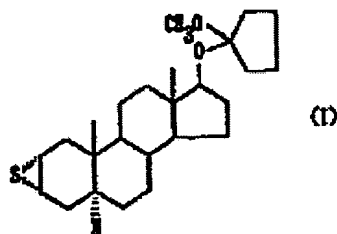
(74) 代理人 弁理士 安富 康男

(54) 【発明の名称】 骨粗そう症治療剤及び骨形成促進剤

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 既知の骨粗そう症治療剤を凌駕する優れた骨粗そう症治療作用を有する薬物を提供する。

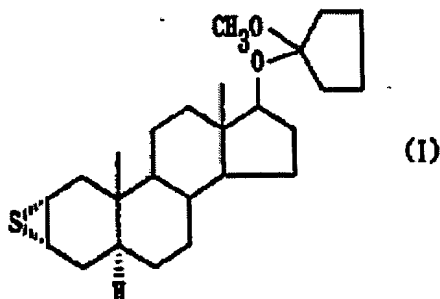
【構成】 メピチオスタン (式I) 及びエピチオスタンール (式II) のうち少なくとも1つを有効成分とする骨粗そう症治療剤及び骨形成促進剤。



1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の式(I)で表されるメピチオスタン及び次の式(II)で表されるエピチオスタノールのう*

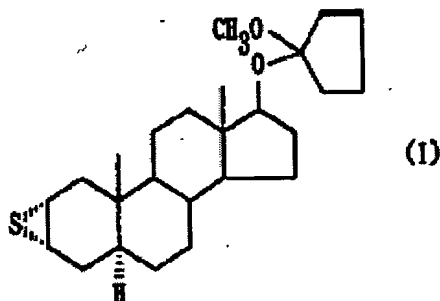


【請求項2】 請求項1記載のメピチオスタン及びエピチオスタノールのうち少なくとも一つを有効成分とする骨形成促進剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、次の式(I)で表され※



【0003】

【従来の技術】 骨粗そう症は、骨量が異常に減少することにより、骨折、骨破壊がほとんどの場合何の前兆もなく発現する病気である。骨粗そう症は、日本人の最も多くが罹患する病気であり、多くは壮年期以降の人に発現するため、平均年齢の延長に伴う将来の老人化社会において特に問題視される病気として注目されている。

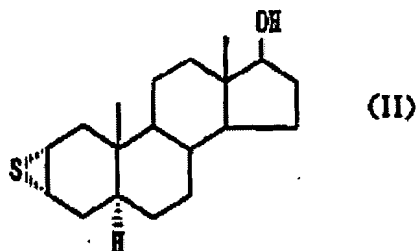
【0004】 骨は生体内にあって、骨を作る骨芽細胞と骨を壊す破骨細胞とが並行して働きながら骨形成と骨吸収とを繰り返して骨のリモデリングを行うことが知られている。骨吸収は、休止期にある骨の表面がホルモンやサイトカイン等の刺激物質により刺激を受けると未知の機序により破骨細胞に情報が伝達されて開始される。一方、骨形成は、この破骨細胞によって吸収され破壊された骨が骨芽細胞によって修復されることにより行われる。正常な状態にある生体内では骨吸収の量と骨形成の量とが平衡しており、この生体内の調和により骨は現状を維持しつつ新しく生まれ変わることとなる。

【0005】 しかしながら、壮年期以降においては、何らかの原因により生理的に骨吸収の量が骨形成の量を上回ることとなり、これが蓄積するか又は他の要因により骨吸収量が骨形成量を異常に上回ることにより骨粗そう症が発症する。従って、骨吸収を抑制し又は阻害するこ

2

* 少なくとも1つを有効成分とする骨粗そう症治療剤。

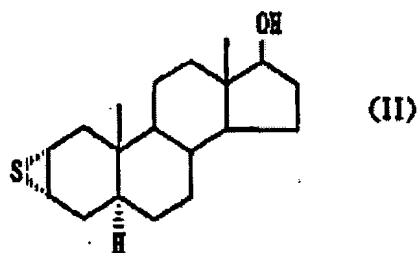
【化1】



※るメピチオスタン又はその体内代謝物である次の式(I)で表されるエピチオスタノールを主成分とする骨形成促進剤及び骨粗そう症治療剤に関する。

【0002】

【化2】



とができれば骨粗そう症の治療に役立つことが予想され、また骨形成を促進することができれば骨粗そう症の治療に役立つことが予想された。更に骨吸収抑制作用と骨形成促進作用を同時に併せ持つ薬物は骨粗そう症治療に極めて有用であることも予想された。

【0006】 骨粗そう症治療剤は、既に上市されており、例えば、カルシウム摂取量の低いことに起因しておこる骨量減少に対しては、カルシウム摂取量を上げる目的で例えば、アルファカルシドール等の活性型ビタミンDが用いられている。しかしながら、上記活性型ビタミンDは、単にカルシウムを効率的に摂取させる効果しかなく、食物として摂取されるビタミンDの量不足や腸管でのカルシウム吸収障害に対する補充的療法に過ぎなかった。また、用量を高くすると高カルシウム血症や腎毒性等の毒性が問題となっていた。

【0007】 上記破骨細胞から血中へのカルシウム放出(すなわち骨吸収)を抑制する作用のある薬剤として、体内に存在するペプチドであるカルシトニンが知られている。カルシトニンはヒトに由来するヒトカルシトニン、サケに由来するサケカルシトニンのほか、ブタ、ウナギ型も上市されている。しかしながら、ヒトカルシトニンは精製するのが困難であり、バイオテクノロジー手法による生産を模索している段階である。ヒトカルシト

ニンに類似したキメラ型カルシトニンの研究も行われているが、確かな成果を上げるまでに至っていない。また、ヒトカルシトニン以外のカルシトニンは抗原性が強く、嘔吐、体重減少等の副作用が発現する問題点があった。

【0008】副甲状腺ホルモン(PTH)は、血中カルシウム濃度の低下を起因として副甲状腺から分泌される生体物質であり、古くから骨量を増加させる作用のあることが知られていた単鎖ペプチドである。しかしながらこのものは、間欠投与においては骨量を増加させるものの、持続的に投与すると骨吸収を著しく増加させてしまう。骨粗そう症の近年の研究により、骨粗そう症を骨生検からみて、骨吸収及び骨形成が活発に行われている高回転型骨粗そう症と、骨吸収及び骨形成が乏しい低回転型骨粗そう症とに分類されることが判ってきた。上記のPTHは、骨の代謝回転を促進させ、骨量を増加させる作用があり、このことから低回転型骨粗そう症にのみ適用しうるものとされている。

【0009】ピロリン酸は石灰化抑制作用を有する物質として知られていたが、このものの酸素を置換炭素で置き換えたビスホスホネート誘導体(PO₃H₂-C(R¹)(R²)-PO₃H₂。R¹、R²は水酸基、ハロゲン、置換アルキル、置換アミノ、置換フェニルチオ等を表す。)は、石灰化抑制作用のほか骨量減少抑制作用を有して骨粗そう症治療剤として期待されているが、骨中濃度の半減期が極めて長く、骨軟化症の原因となる問題点がある。

【0010】上記のほか、骨芽細胞から産生される骨中ビタミンK依存蛋白質を活性化してカルシウム排泄を抑制する作用があるとされるビタミンKを骨粗そう症治療剤として適用する試みがあり、植物ムラサキウマゴヤシ(アルファルファ)の有効成分(フラボノイド)の合成誘導体であるイブリフラボンを骨量減少の改善の補助療法として用いることも行われており、更にふっ素、ビタミンD、カルシウム剤等を投与する試み等もあるが、骨粗そう症を根本的に治療する有効な手段とはなり得ていない。

【0011】一方、生体内物質であるホルモンと骨粗そう症との関連が指摘されることは古くから行われていた。例えば、女性ホルモンであるエストロゲンが骨粗そう症治療効果があることはよく知られていた。しかしながらエストロゲンは、閉経後の異常不正出血の副作用が知られ、また子宮内膜癌、乳癌等の発生に関与しておりその発癌性から骨粗そう症治療剤として使用することが忌避されている。

【0012】エストロゲンに骨粗そう症治療作用があるところから、エストロゲンに化学構造が類似したステロイド系ホルモン及びこの誘導体に骨粗そう症治療作用を維持しつつエストロゲンが有する副作用を軽減する物質の創成が期待された。しかしながら、実質的にはこのよ

うな研究はまだ具体化されるに至っていない。

【0013】アンドロゲン、インスリン等の蛋白同化ホルモンは、窒素蓄積を増加させ蛋白質合成を促進させる作用があり、尿中へのカルシウム排泄の抑制作用により骨量を増加させる効果があると思われるが、有効な骨粗そう症治療作用は確認されていない。

【0014】特開平4-352795号公報には、ステロイド系ホルモンを化学構造の一部として有するビスホスホネート誘導体が骨疾患の治療に有用である旨が開示されている。しかしながら、当該公報には、この化合物がいかなる骨疾患に有効であるのか、どのような具体的化合物がどの程度の骨疾患治療作用を有するののかの試験例の開示が全くない。

【0015】

【発明が解決しようとする課題】上記骨粗そう症治療剤の現状に鑑み、本発明者らは、上記各種薬物を凌駕する優れた骨粗そう症治療作用を有する薬物の創成を企図した。本発明の目的はここにある。

【0016】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、偶然にも式(I)で表されるメピチオスタン及び式(II)で表されるエピチオスタノールが強力な骨粗そう症治療作用を有することを見だし本発明を完成した。本発明の要旨は、骨粗そう症治療剤として、メピチオスタン及びエピチオスタノールのうち少なくとも一つを有効成分として使用することにある。

【0017】本発明に係るメピチオスタンは、経口腎性貧血用剤・抗乳腺腫瘍剤として公知の化合物である。メピチオスタンは、骨髓に直接作用して造血効果を発揮するとともに、抗エストロゲン作用を発揮し、これにより腎性貧血治療作用、乳腺腫瘍治療作用を発現するものである。

【0018】メピチオスタンは、体内において代謝されて式(II)で表されるエピチオスタノールに変化する。メピチオスタンは、エピチオスタノールのいわゆるプロドラッグとして経口可能用剤としたものであって、生体内においてはエピチオスタノールに変化して薬理作用を発現するものと考えられている。エピチオスタノールは、公知の化合物であって、筋注用剤としてメピチオスタンと同様、腎性貧血用剤・抗乳腺腫瘍剤として用いられている。

【0019】メピチオスタン及びエピチオスタノールは、既に医薬品として上市され、副作用及び臨床有効量が認められた化合物であって、透析施行中の腎性貧血、乳癌の治療に有効に用いられている。

【0020】メピチオスタン及びエピチオスタノールの上記薬理作用は既に公知であるが、本発明に係る骨粗そう症治療作用は、その作用機序が全く異なり作用効果も類推することができないことから、これら薬理作用からは全く想到することができないものであった。本発明

は、メピチオスタン及びエピチオスタノールに関する第二医薬用途発明に相当するものである。

【0021】本発明に係るメピチオスタン及びエピチオスタノールは、後に試験例を示して詳述するように、卵巣摘出ラットの大腿骨灰化重量及びカルシウム含量の減少を著しく抑制した。また本発明に係るメピチオスタン及びエピチオスタノールは、坐骨神経切断ラットの大腿骨カルシウム含量を著しく増加させた。本発明に係るメピチオスタン及びエピチオスタノールが骨形成促進作用を有することは明白である。

【0022】本発明に係るメピチオスタン及びエピチオスタノールの骨粗そう症治療作用がいかなる機序に基づくものであるかは必ずしも明確にはなっていないが、骨形成を促進する作用があることは明確である。本発明に係るメピチオスタン及びエピチオスタノールは、従って、骨形成促進剤としても使用することができる。本発明に係るメピチオスタン及びエピチオスタノールを骨粗そう症治療剤又は骨形成促進剤として用いるときは、それぞれ単独で用いてもよいし、併せて用いることもできる。

【0023】本発明に係るメピチオスタン及びエピチオスタノールを医薬として投与する場合、そのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば0.1%~99.5%、好ましくは、0.5%~90%含有する医薬組成物として、人を含む動物に投与される。

【0024】担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。骨粗そう症治療剤は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明の骨粗そう症治療剤は、静脈内投与、経口投与、組織内投与、局所投与（点鼻、点眼投与等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。経口投与が特に好ましい。

【0025】骨粗そう症治療剤としての用量は、年齢、体重等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で設定することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明の有効成分量として、1日あたり、経口投与の場合、1~50mg/ヒトの範囲、好ましくは5~20mg/ヒトの範囲が一般的である。場合によっては、これ以下で充分であるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日2~4回に分割して投与することもできる。

【0026】経口投与は固形又は液状の用量単位、例えば、末剤、散剤、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、ドロップ剤、舌下錠その他の剤型によって行うことができる。

【0027】末剤は活性物質を適当な細かさにより製造される。散剤は活性物質を適当な細かさとし、ついで同様に細かくした医薬用担体、例えば澱粉、

マンニトールのような可食性炭水化物その他と混合することにより製造される。必要に応じて風味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料その他のものを混じてもよい。

【0028】カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状となった末剤や散剤又は錠剤を顆粒化したものを、例えばゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造される。滑沢剤や流動化剤、例えばコロイド状のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固形のポリエチレングリコールのようなものを粉末状態のものに混合し、その後充填操作を行うこともできる。崩壊剤や可溶化剤、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシスターチナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム等を添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改善することができる。

【0029】また、本品の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることができる。錠剤は粉末混合物を作り、顆粒化又はスラグ化し、ついで崩壊剤又は滑沢剤を加えたのち打錠することにより製造される。

【0030】粉末混合物は、適当に粉末化された物質を上述の希釈剤やベースと混合し、必要に応じて結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等）、溶解遅延化剤（例えば、パラフィン、ワックス、硬化ヒマシ油等）、再吸収剤（例えば、四級塩等）や吸着剤（例えばベントナイト、カオリン、リン酸ジカルシウム等）を併用してもよい。

【0031】粉末混合物は、まず結合剤、例えばシロップ、澱粉糊、アラビアゴム、セルロース溶液又は高分子物質溶液で湿らせ、ついで篩を強制通過させて顆粒とすることができる。このように粉末を顆粒化するかわりに、まず打錠機にかけたのち、得られる不完全な形態のスラグを破碎して顆粒にすることもできる。

【0032】このようにして作られる顆粒は、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、ミネラルオイルその他を添加することにより、互いに付着することを防ぐことができる。ついで、このように滑沢化された混合物を打錠する。こうして製造した素錠にフィルムコーティングや糖衣を施すことができる。

【0033】また薬物は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、流動性の不活性担体と混合した後直接打錠してもよい。シェラックの密閉被膜からなる透明又は半透明の保護被覆、糖や高分子材料の被覆、及び、ワックスよりなる磨上被覆等も用いることができ

る。

【0034】他の経口投与剤型、例えば溶液、シロップ、エリキシル等もまたその一定量が薬物の一定量を含むするように用量単位形態にすることができる。シロップは、化合物を適当な香水水溶液に溶解して製造され、またエリキシルは非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造される。懸濁剤は、化合物を非毒性担体中に分散させることにより処方される。可溶化剤や乳化剤（例えば、エトキシ化されたイソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールエステル類）、保存剤、風味賦与剤（例えば、ペパミント油、サッカリン）その他もまた必要に応じて添加することができる。

【0035】必要に応じて、経口投与のための用量単位処方マイクロカプセル化してもよい。この処方はまた被覆をしたり、高分子・ワックス等中に埋めこんだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすこともできる。

【0036】組織内投与は、皮下、筋肉又は静脈内注射用とした液状用量単位形態、例えば溶液や懸濁剤の形態を用いることによって行うことができる。これらのものは、化合物の一定量を、注射の目的に適合する非毒性の液状担体、例えば水性や油性の媒体に懸濁し又は溶解し、ついで該懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造される。又は、化合物の一定量をバイアルにとり、その後バイアルとその内容物を滅菌し密閉してもよい。

【0037】投与直前に溶解又は混合するために、粉末又は凍結乾燥した有効成分に添えて、予備的のバイアルや担体を準備してもよい。注射液を等張にするために非毒性の塩や塩溶液を添加してもよい。さらに安定剤、保存剤、乳化剤のようなものを併用することもできる。

【0038】直腸投与は、化合物を低融点の水に可溶又は不溶の固体、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級エステル類（例えばパルミチン酸ミリスチルエステル）及びそれらの混合物を混じた坐剤を用いることによって行うことができる。

【0039】

【実施例】以下に本発明に係る化合物の試験例及び製剤例を掲げて本発明をさらに詳しく説明する。

【0040】試験例

1) 使用動物

動物はJcl-Wistar系及びJcl-Sprague Dawley (SD) 系の生後4ヶ月齢及び7ヶ月齢の雌性ラット（日本クレア）を用い、飼料（市販品、CE-2、日本クレア）及び飲料水は自由に摂取させた。

2) 被検薬及び比較薬

被検薬のメピチオスタン及びエピチオスタノールはゴマ油に溶解した。比較薬のテストステロン・プロピオン酸（東京化成工業社製）はゴマ油に溶解し、オキシメトロン（Syntex Pharmaceuticals

International Ltd. 社製）はゴマ油に懸濁した。ビタミンK₂ は市販品（10mg/ml；エーザイ社製）をそのまま、そして1 α , 25 (OH)₂ D₃ は市販品（和光純薬工業社製）を1mg/mlの濃度にエタノールに溶解し、用時注射用蒸留水（大塚製薬社製）で希釈した。エストラジオール-17 β （Sigma社製）は生理食塩水に懸濁した。

【0041】3) 投与方法及び投与方式

メピチオスタン、オキシメトロン及びビタミンK₂ は1日1回、連続経口投与、エストラジオール-17 β は1日1回、連続皮下注射した。エピチオスタノール及びテストステロン・プロピオン酸は隔日の週3回、皮下注射し、1 α , 25 (OH)₂ D₃ は隔日の週3回、経口投与した。なお、投与容量はいずれの薬物とも1ml/kgであった。

【0042】4) 実験的骨量減少モデルの作製

a) 卵巣摘出モデル

動物はペントバルビタール・ナトリウム（Somnentyll; Pitman Moore）を腹腔内投与し麻酔下にて背部より両側卵巣を摘出した。生後4ヶ月齢ラット（Wistar系及びSD系）は卵巣摘出、1ヶ月後から被検薬又は比較薬を1日1回、60日間連続又は隔日の週3回、9週間投与した。生後7ヶ月齢ラット（SD系）は卵巣摘出後、大腿骨カルシウム量の低下した3ヶ月後から被検薬又は比較薬を1日1回、90日間連続又は隔日の週3回、13週間投与した。最終投与の翌日、大腿骨を摘出し筋肉組織を除去し湿重量を測定した。

b) 卵巣摘出及び坐骨神経切断モデル

生後7ヶ月齢ラット（Wistar系）の両側卵巣を摘出し、さらに右側坐骨神経を大腿骨中央部で約5~10mm切除した。被検薬及び対照薬物は手術日から1日1回、90日間連続投与した。

5) 大腿骨の灰化重量及びカルシウム含量の測定

大腿骨はクロロホルム・エタノール（2:1）溶液で脱脂（3時間、2回）後、110℃で24時間乾燥した。乾燥した大腿骨は電気炉（250℃、400℃、600℃、各1時間、800℃で5時間）で灰化し重量を測定した後、1N塩酸に溶解した。大腿骨のカルシウム量はカルシウム測定用試薬（カルシウムC-テストワコー；和光純薬工業社製）を用いて比色定量した。

【0043】実験結果

1) 卵巣摘出ラット（生後4ヶ月齢）の大腿骨カルシウム含量に対する被検薬及び比較薬の効果
SD系ラット（体重296~356g）の卵巣摘出1ヶ月後からメピチオスタン及びオキシメトロンを60日間連続経口投与した場合の成績を表1に示した。

【0044】

【表1】

化合物名	投与用量 (mg/kg)	例数	灰化重量 (g)	カルシウム量 (mg/bone)
偽手術対照群	ゴマ油	6	0.469±0.013	164.1±4.3
卵巣摘出対照群	ゴマ油	6	0.441±0.013	152.6±5.2
メピチオスタン	0.2 1	5	0.476±0.012*	171.0±5.6*
		6	0.475±0.010*	172.5±3.9**
オキシメロン	10 50	6	0.462±0.013	168.0±4.8*
		6	0.496±0.014*	178.3±4.1**

卵巣摘出対照群に対する有意差 * $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$

【0045】メピチオスタンは0.2mg/kg/日及び1mg/kg/日の投与で卵巣摘出による大腿骨灰化重量及びカルシウム含量の減少を有意に抑制した。一方、オキシメロンも10及び50mg/kg/日で有意に抑制した。Wistar系ラット(体重228~273g)の卵巣摘出1ヶ月後からエピチオスタノール、*

*テストステロン、プロピオン酸及び $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ を週3回、9週間投与した場合の成績を表2に示した。いずれの薬物とも卵巣摘出による大腿骨の灰化重量及びカルシウム含量の減少を有意に抑制した。

【0046】

【表2】

化合物名	投与用量 (mg/kg)	例数	灰化重量 (g)	カルシウム量 (mg/bone)
偽手術対照群	ゴマ油	6	0.366±0.009	131.1±3.2
卵巣摘出対照群	ゴマ油	6	0.332±0.012	117.5±4.2
エピチオスタノール	0.4 2	6	0.372±0.009*	137.5±3.3**
		5	0.373±0.008*	135.8±2.9*
テストステロン プロピオン酸	0.4 2	5	0.368±0.008*	137.6±4.1**
		6	0.393±0.014**	148.4±6.7**
$1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$	0.0002	6	0.368±0.011*	135.1±4.5*

卵巣摘出対照群に対する有意差 * $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$

【0047】2) 卵巣摘出ラット(生後7ヶ月齢)の大腿骨カルシウム含量に対する被検薬及び比較薬の効果
SD系ラット(体重333~468g)の卵巣を摘出し、大腿骨カルシウム含量の減少した3ヶ月後からメピチオスタン、オキシメロン及びビタミンK₂を90日

間連続経口投与、そして $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は週3回、13週間経口投与した場合の成績を表3に示した。

【0048】

【表3】

化合物名	投与用量 (mg/kg)	例数	灰化重量 (g)	カルシウム量 (mg/bone)
偽手術対照群	ゴマ油	6	0.510±0.013	191.7±5.6
卵巣摘出対照群	ゴマ油	6	0.430±0.007	160.3±3.2
メピチオスタン	0.04	6	0.459±0.012	172.2±5.0
	0.2	6	0.456±0.011	172.0±4.9
	1	5	0.470±0.023	181.5±9.9*
オキシメロン	2	5	0.445±0.010	167.6±3.8
	10	6	0.473±0.009**	179.5±3.9**
偽手術対照群	蒸留水	6	0.559±0.026	210.4±10.9
卵巣摘出対照群	蒸留水	6	0.461±0.018	172.4±7.6
ビタミンK ₂	10	5	0.494±0.010	194.9±3.3*
1 α , 25 (OH) ₂ D ₃	0.0002	6	0.475±0.008	179.5±3.8

卵巣摘出対照群に対する有意差 *p<0.05、**p<0.01

【0049】メピチオスタンは1mg/kg/日投与で卵巣摘出対照群に対し大腿骨カルシウム含量を有意に増加させた。オキシメロン(10mg/kg/日)及びビタミンK₂(10mg/kg/日)も有意な増加を示したが、1 α , 25 (OH)₂ D₃の本投与量では増加はみられなかった。

【0050】3) 卵巣摘出及び坐骨神経切断ラット(生後7ヶ月齢)の大腿骨カルシウム含量に対する被検薬及*

*び比較薬の効果

Wistar系ラット(体重248~298g)の卵巣摘出及び右側坐骨神経切断当日からメピチオスタン及びエストラジオール-17 β を90日間連続投与した場合の成績を表4に示した。

【0051】

【表4】

化合物名	投与用量 (mg/kg)	例数	灰化重量 (g)	カルシウム量 (mg/bone)
偽手術対照群	ゴマ油	6	0.355±0.010	125.8±4.0
卵巣摘出対照群	ゴマ油	6	0.336±0.007	118.9±2.4
卵巣摘出+坐骨神経切断 対照群	ゴマ油	6	0.303±0.004	106.1±1.5
メピチオスタン	0.04	6	0.304±0.005	108.7±2.0
	0.2	6	0.316±0.004	110.9±1.2
	1	6	0.325±0.010	115.5±3.6*
偽手術対照群	生理食塩水	6	0.363±0.012	129.6±4.9
卵巣摘出対照群	生理食塩水	6	0.349±0.012	123.2±5.1
卵巣摘出+坐骨神経切断 対照群	生理食塩水	6	0.299±0.008	105.2±3.1
エストラジオール-17 β	0.01	6	0.330±0.009*	117.3±3.5*

卵巣摘出+坐骨神経切断対照群に対する有意差 *p<0.05

【0052】メピチオスタンは1mg/kg/日投与で卵巣摘出及び坐骨神経切断対照群に対して大腿骨カルシウム含量を有意に増加させた。一方、エストラジオール-17 β (10 μ g/kg/日)もメピチオスタンと同

13

14

様に有意な増加を示した。

* * 【0053】製剤例1

メピチオスタン	5.0mg
マクロゴール400	134.7mg
パラオキシ安息香酸エチル	0.2mg
パラオキシ安息香酸プロピル	0.1mg
ポリオキシエチレン硬化ひまし油60	10.0mg

計 150.0mg

マクロゴール400にパラオキシ安息香酸エチル、パラ

※軟カプセルに常法により充填し、カプセル剤とした。

オキシ安息香酸プロピル及びポリオキシ硬化ひまし油を

【0054】製剤例2

溶解した溶液にメピチオスタンを加えて溶解した液を、※10

メピチオスタン	5mg
乳糖	530mg
マンニトール	220mg
ヒドロキシプロピルセルロース	40mg
含水二酸化ケイ素	10mg

計 805mg

ヒドロキシプロピルメチルセルロースを除く上記処方成分を均一に混合する。これにヒドロキシプロピルセルロ

ース8% (w/w) 水溶液を結合剤として湿式造粒を行い、細粒剤とした。